



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

S U M A R I O

=====

	<u>Pág.</u>
1. Propiedades agresivas de las células cancerosas	123
2. Diseminación del cáncer	124
a) por invasión local	124
b) por vía linfática	125
c) por vía hematógica	126
d) por implantación	127
3. Tratamiento	128
Fallas dentro de las presentaciones clínicas de cada tipo de cáncer:	
a) falla del control del tumor primario	129
b) falla por diseminación metastásica	130
c) falla inmunológica del huésped	130
d) falla yatrogénica	130
Fallas específicas del tratamiento:	
a) empleo de terapia inadecuada	131
b) empleo de técnicas inadecuadas	131
Razones por las que falla la cirugía	
Razones por las que falla la radioterapia	
Razones por las que falla la quimioterapia	
4. Terapia integrada del cáncer	133
5. Compromiso del estado general	137

## S U M A R I O

=====

	<u>Pág.</u>
6. Complicaciones de la terapia del cáncer que contribuyen a un balance nutricional negativo.	140
a) complicaciones derivadas de la cirugía	140
b) complicaciones de la radioterapia	142
c) complicaciones de la quimioterapia	143
7. Tumores secretores de hormonas	146
8. Infecciones en los pacientes con cáncer	148
a) barreras mecánicas	149
b) defensas fagocíticas	149
c) inmunidad celular	150
d) inmunidad humoral	151
9. El enfermo canceroso	153



CONDUCTA FRENTE AL PACIENTE CANCEROSOCONCEPTOS FISIOPATOLOGICOS

Dr. Juan Arraztoa E.

El cáncer, como muy bien lo definen los patólogos, es el crecimiento desordenado y fuera de todo control de un grupo de células del organismo con tendencia a producir metástasis. En esta definición se encuentra encerrada gran parte de la filosofía con que se debe tratar a esta enfermedad.

El conocimiento exacto de los mecanismos de diseminación de los diferentes tipos de cánceres, el sitio al cual se diseminan y especialmente la biología de los diferentes tipos de tumores nos permitirán planificar, o al menos diseñar, un tipo de tratamiento que pueda ser el más adecuado para controlar la enfermedad.

Además es importante considerar que las células cancerosas tienen diversas propiedades que las hacen agresivas, tales como:

1. su propiedad de multiplicación progresiva
2. su movilidad
3. su pérdida de cohesión
4. la posibilidad de elaborar sustancias tóxicas o líticas.



## 1. PROPIEDADES AGRESIVAS DE LAS CELULAS CANCEROSAS

La capacidad de crecer y diseminarse de los tumores está en estrecha relación con la rapidez de multiplicación de las células cancerosas y de su potencialidad de diseminarse a otras partes del cuerpo.

Parece ser que en numerosas ocasiones los nidos celulares, que son focos microscópicos de diseminación producidos ya sea por implantación quirúrgica en el momento de excisión del primario o por residuos marginales de su esterilización por radioterapia, permanecen inactivos por un largo período de tiempo antes de empezar a multiplicarse y a producir metástasis. Este estado patológico latente es lo que llamamos enfermedad subclínica. Ignoramos la causa de esta inactividad de los nidos celulares, la que, según diversos autores, puede prolongarse hasta por veinte y más años. Si la descubriéramos, estaríamos aproximándonos a la curación del cáncer por medios químicos u hormonales.

La tendencia de las células cancerosas a adherirse a las células normales, así como a circular por el sistema vascular a través del cuerpo, está en relación con el mecanismo de producción de metástasis. Esto ha permitido en los últimos años tratar con quimioterapia enfermos sospechosos de ser portadores de enfermedad cancerosa subclínica.

La pérdida de la cohesión es también una de las causas de producción de metástasis y se debe a la deficiencia de calcio.

Hay ciertas sustancias que aumentan esta pérdida de cohesión, entre ellas los corticoides, favoreciendo la diseminación de las células cancerosas y con ello la posibilidad de un mayor número de metástasis.

Se ha discutido durante mucho tiempo la posibilidad de que se produzcan sustancias líticas y tóxicas debido a la acción de las células cancerosas; pero no hay nada efectivo al respecto, salvo algunas reacciones histológicas, como el aumento del tejido alrededor de las neoplasias mamarias, o la producción de inhibidores de ciertas enzimas.

## 2. DISEMINACION DEL CANCER

La diseminación del cáncer se puede realizar de cuatro formas:

- 1) por invasión local o por contigüidad a través de los planos de los tejidos.
- 2) por vía linfática
- 3) por vía vascular
- 4) por implantación

### Diseminación por contigüidad

La diseminación por contigüidad a través de los planos de los tejidos es quizás el mecanismo más conocido. Actualmente se considera que en él se basa principalmente la biología de la diseminación del cáncer. Sin embargo, son pocos los cánceres que se diseminan de esta manera. El carcinoma basocelular es el mejor ejemplo. Este destruye prácticamente todo el tejido a su paso; pero lo hace en forma tan lenta que no metastatiza los linfáticos ni los vasos sanguíneos. En cambio, el carcinoma espinocelular también va destruyendo los tejidos, pero en forma más rápida, por lo que además produce metástasis que circulan por los conductos linfáticos y, con frecuencia, también por el sistema vascular.



El crecimiento por contigüidad tiene lugar por invasión concéntrica, excepto cuando está limitado por barreras tisulares. La periferia del tumor es generalmente irregular, dado que el tumor va invadiendo en esa forma los tejidos vecinos al encontrar diversos grados de resistencia a su infiltración. En el curso de su acción destructora, va comprometiendo los linfáticos y vasos sanguíneos.

### Diseminación por vía linfática

Los nódulos linfáticos son para el oncólogo la parte más importante del sistema linfático. Ellos sirven de filtro a las bacterias y a las células cancerosas, actuando como barrera ante la diseminación de la enfermedad. El aumento de su volumen guía al médico en su terapia. Es importante mencionar que los anatomistas antiguos los llamaban ganglios linfáticos, haciendo un parangón con otras glándulas endocrinas, como la tiroides, al creer que ellos desempeñaban algún papel en la modificación de la linfa. Luego, con el mayor conocimiento de la ultraestructura microscópica, se conoció más en detalle su estructura y función, observándose que carecían de función de tipo glandular. Con ello pasaron a llamarse nódulos linfáticos, denominación con la que los conoce en la actualidad.

Hay dos mecanismos por los cuales se disemina el cáncer por vía linfática.

El primero, quizás el menos frecuente, es por permeación: las células cancerosas invaden los vasos linfáticos y por crecimiento en contigüidad a lo largo del lumen alcanzan los nódulos linfáticos.

El segundo mecanismo, el más importante, es por metástasis. Las células neoplásicas crecen dentro de los conductos linfáticos y viajan como émbolos dentro del torrente linfático hacia los nódulos regionales.



Estos nódulos, en su papel de filtros, detienen en forma mecánica por algún tiempo las células cancerosas, las que quedan cogidas en la red de las fibras reticulares de los senos marginales de los nódulos. Allí siguen creciendo y multiplicándose y, a través de las paredes de los senos marginales, invaden el parénquima del nódulo y penetran profundamente en él, reemplazándolo por la enfermedad metastásica. Al continuar la invasión, se destruye la cápsula del nódulo y se compromete la grasa que lo rodea. El nódulo linfático se fija a los tejidos vecinos y es inoperable. Su disección en este estado produce una implantación local de células neoplásicas con las consecuentes causas de recidiva local.

Cuando el nódulo linfático está comprometido en toda su extensión, bloquea y detiene el flujo linfático que deriva hacia él, produciendo hacia atrás una implantación de células neoplásicas en los tejidos vecinos a los vasos linfáticos. Son las llamadas metástasis en tránsito. Además, el mismo nódulo se transforma en una fuente de diseminación del cáncer al permitir que las células cancerosas colonicen los nódulos linfáticos que están más allá de él. Si estos nódulos linfáticos colonizados están situados en territorios cercanos a los vasos sanguíneos, las células neoplásicas pasan al torrente sanguíneo y se diseminan por vía hematógena.

El hecho que los nódulos linfáticos regionales estén comprometidos con cáncer hace que el pronóstico baje a un 50 % de posibilidades de controlar la enfermedad a los 5 años, y si los nódulos linfáticos secundarios lo están también, este porcentaje disminuye a cero por ciento.

### Diseminación por vía hematógena

La diseminación del cáncer por vía vascular con producción de metástasis a distancia puede ocurrir en algún momento de la historia natural de la enfermedad maligna.



Desde el punto de vista clínico el mecanismo por el cual se produce este tipo de diseminación es importante, ya que las células cancerosas que se implantan a distancia a través del torrente sanguíneo están fuera del alcance del tratamiento local. La gran mayoría de las células neoplásicas se destruyen en el torrente sanguíneo, pero otras llegan a los órganos distantes, lo que indica que sobreviven lo suficiente para implantarse.

La verdadera importancia de este tipo de diseminación es que el 80 a 90 % de los enfermos con estas metástasis fallecen en un plazo de dos años con diseminación a los huesos y/u otros órganos.

### Diseminación por implantación

La diseminación por implantación se puede realizar por dos mecanismos :

- 1) Diseminación por implantación espontánea
- 2) Diseminación por implantación durante la operación.

En ambos casos el crecimiento de las células transplantadas depende de la viabilidad y de la resistencia del huésped.

La implantación espontánea de las células cancerosas es la más conocida y ella se debe a la descamación de las células de los tumores localizados en la cavidad torácica (pulmón), en la cavidad peritoneal (estómago, páncreas, color) Este tipo de diseminación depende de la invasión del tumor hacia la cavidad libre, ya sea del peritoneo, pleura o lumen del órgano. Sin este crecimiento la diseminación es muy poco frecuente, salvo el hecho de que los linfáticos estén comprometidos y se rompan produciendo una salida de las células



neoplásicas a la cavidad libre.

La posibilidad de producir implantación local de las células cancerosas en el sitio de la operación es bastante frecuente. Smiths y colaboradores han lavado heridas operatorias en 120 enfermos y han encontrado células neoplásicas en el 26 %. En estos casos las posibilidades de tener recidiva local en la herida operatoria es del 40%, y en aquellos casos en que no las hay, el porcentaje baja al 26 %.

El melanoma es uno de los tumores que más se caracterizan por la recidiva local en el sitio de la cirugía. En una serie histórica de enfermos de melanoma en el M. D. Anderson Hospital, el 48 % presentaba recidiva local con cirugía sola, mientras que en los enfermos tratados previamente con perfusión CEC el porcentaje disminuía a un 28 %.

No entraremos a detallar cada uno de los tipos de cáncer en cuanto a recidiva local se refiere, pero sí señalaremos que el cáncer de mama es otro de los que con más frecuencia recidivan, generalmente por mala indicación quirúrgica debido al estadio en que se opera. Lo mismo ocurre con las recidivas a nivel de la línea de sutura, especialmente en gastrectomías y colectomías por cáncer. Esto sucede ya sea debido a la cercanía de la resección con respecto al tumor, o por el posible desprendimiento de las células cancerosas y su implantación ulterior en la línea de sutura.

### 3. TRATAMIENTO

El mayor o menor éxito que pueda obtenerse en el tratamiento de un cáncer depende de la terapia inicial empleada. En la planificación de la estrategia de un tratamiento es importante considerar y analizar el sitio exacto



de ubicación de un tumor, su comportamiento biológico y las causas de las fallas que puedan presentarse en la aplicación de las diferentes terapias en uso : cirugía, radioterapia , quimioterapia.

El fracaso en el control de la enfermedad debe ser interpretado en tres niveles: a nivel del primario (falla T), a nivel de los nódulos linfáticos regionales (falla N) y a distancia, ya sea en nódulos linfáticos secundarios u órganos distantes (falla M) .

Los factores que intervienen en el fracaso del tratamiento en relación a las variadas presentaciones clínicas que tiene cada tipo de cáncer y a sus posibilidades de producir metástasis podrían dividirse en:

- a) falla del control del tumor primario
  - b) falla por diseminación metastásica
  - c) falla inmunológica del huésped
  - d) falla yatrogénica
  - e) combinación de las anteriores
- a) La incapacidad de controlar el tumor en forma local es la falla más importante en el tratamiento de muchos tumores. Por ej. el glioblastoma multiforme recidiva localmente en el 100 % de los casos; hay recidiva local en los cánceres de cabeza y cuello en un 30 a un 50 % de los casos, dependiendo del estadio de la enfermedad, y en los cánceres de mama y recto el porcentaje es de un 10 a un 40 %.

Dependiendo del sitio del primario y de su histología, la falla local del tratamiento post cirugía o radioterapia es un problema importante en el 35 % de los pacientes con cáncer.



- b) Luego que el control del primario se ha realizado ya sea por cirugía o por radioterapia, el fracaso en los nódulos linfáticos regionales comienza a presentarse como problema importante. Los nódulos linfáticos difíciles de controlar son los de cabeza y cuello en cánceres localizados en ese territorio; los axilares y supraclaviculares en mama; los ubicados en el mediastino en cánceres del esófago y pulmón. El control del primario por radioterapia debe incluir también el control de los nódulos linfáticos regionales.

La falla en el control N y M es común en los tumores testiculares donde el primario es resecado, mientras que en los cánceres gástricos avanzados y en los rectales, así como en los pancreáticos, a menudo el fracaso es en los tres compartimientos. Obviamente, la expresión de fracaso en uno o más de los compartimientos puede producir la morte y se traduce en el fracaso en los otros compartimientos. El progreso de la enfermedad es de T a N y a M.

- c) La inmunoterapia ha sido experimentalmente estudiada. Las investigaciones de laboratorio han sugerido dependencia crítica entre el grupo celular y la respuesta a las manipulaciones inmunológicas. Otros factores de significancia incluyen ausencia de antigenicidad tumoral específica, una depresión inmunológica y la inhibición de una respuesta inmunológica competente por anticuerpos bloqueadores.
- d) El factor yatrogénico más frecuente es la sepsis, lo que a menudo complica una quimioterapia.

Las fallas específicas del tratamiento pueden deberse a:

- a) empleo de terapia inadecuada
- b) empleo de técnicas inadecuadas
- c) por ambas causas



- a) El empleo de una terapia indiscriminada por cada tipo de cáncer, incluyendo pacientes que tienen la enfermedad local muy avanzada, otros con enfermedad subclínica con metástasis subclínicas a distancia o aquellos otros que tienen un tumor en estado tal de crecimiento que no puede ser controlado por una modalidad terapéutica sola.
- b) Puede existir empleo de técnicas inadecuadas ya sea en el campo de la cirugía, radioterapia o quimioterapia. En cada uno de estos tres procedimientos se producen fallas por diferentes razones, las que se pueden sintetizar como sigue:

#### Razones por las que falla la cirugía

1. Hay cáncer en los bordes resecaados. Por ej., tumor ubicado en el mediastino o en órganos vitales.
2. Existencia de diseminación subclínica del tumor más allá del campo operatorio. Por ej., invasión linfática, vascular o perineural.
3. Existencia de nódulos linfáticos metastásicos más allá del campo operatorio o donde no es posible efectuar una disección en block. Por ej., en las zonas periaórticas o mediastínicas.
4. Presencia de una siembra local o dentro del torrente sanguíneo producida por el corte a través del tumor o por la combinación de la invasión del vaso y la manipulación del tumor.

La recidiva del tumor primario después de la cirugía puede ser debida a una enfermedad subclínica que se ubica a lo largo de los planos fasciales y de las vainas de los nervios, periósteo o hueso, y que está más allá de los posibles límites de resección. El cirujano no se percata de que

la enfermedad infiltra la línea de sección o que las células cancerosas se implantan a través del área quirúrgica durante la operación.

En relación a un mejor control de la enfermedad, se debe emplear la cirugía para controlar las grandes masas tumorales, extirpándolas ampliamente, y después emplear las radiaciones para erradicar la enfermedad residual, especialmente en la periferia del tumor.

### Razones por las que falla la radioterapia

Ellas pueden ser debidas a:

1. La presencia de tumores con demasiada cantidad de células para que sea posible una erradicación del tumor.
2. Volumen inadecuado de masa tumoral irradiada por falla en la programación técnica del tratamiento (campos inadecuados).
3. Hipoxia celular. La radiación fácilmente erradica la enfermedad subclínica cuando hay pequeñas áreas de cáncer en la periferia de la lesión, en donde las células están bien oxigenadas. La falla de la radiación es debida a la recidiva en el tumor residual después del tratamiento de masas tumorales que contienen gran número de células en hipoxia.
4. Tumores que no responden a la radiación
5. Dosis no adecuadas
6. La dosis requerida para esterilizar el tumor está limitada por la tolerancia de los tejidos vecinos.



### Razones por las que falla la quimioterapia

Pueden deberse a las siguientes:

1. Drogas inadecuadas. Estas pueden no ser efectivas contra ciertos y determinados grupos celulares.
2. Tumor con gran cantidad de células. Las drogas, al igual que las radiaciones, tienen mayor efecto sobre grupos de células pequeños más que sobre grandes masas celulares.
3. Tumores quimioresistentes. La deficiencia en la vascularidad de un tumor, debida a radioterapia previa o a otras causas, se traduce en una disminución de la concentración de drogas a nivel del núcleo central de la lesión cancerosa.
4. La toxicidad producida por el tratamiento excede la capacidad de resistencia del enfermo.
5. La presencia de santuarios farmacológicos, como el SNC, y el desarrollo de acostumbamiento a los citolíticos por la producción de enzimas alteradas u otros mecanismos desconocidos.

### 4. TERAPIA INTEGRADA DEL CANCER

La primera fase de la terapia integrada es determinar exactamente los mecanismos que intervienen en la falla del tratamiento dentro de las variadas presentaciones clínicas que tiene cada cáncer para así evitar la posibilidad de metástasis.

La segunda fase está directamente encaminada hacia las causas específicas de la falla del tratamiento definidas



para cada situación. Ambas fases han sido detallados en los párrafos anteriores.

Es importante considerar además que la falla de los tratamientos para cada tipo de cáncer es muy variable de acuerdo a factores determinantes que incluyen subclasificaciones histológicas, edad, sexo, sitio del primario, grado de compromiso del estado general y características del huésped que coexisten con condiciones médicas.

Algunos cánceres se caracterizan por ser quirúrgicos, a lo menos en lo que dicen relación con la historia natural de la enfermedad, y otros son radioterápicos. En los últimos años, la quimioterapia ha asumido un papel importante en la responsabilidad primaria del tratamiento de algunos cánceres, como ocurre con las leucemias.

Sin embargo, esta división arbitraria de los tratamientos tiene una falla importante cuando ellos son vistos en forma aislada. Ocurre con los enfermos con cáncer del pulmón localizado a un segmento de un lóbulo, y que es del resorte exclusivo del cirujano. Operado el enfermo, es dado de alta sin que se haya consultado al radioterapeuta o al quimioterapeuta para plantear la posibilidad de un tratamiento posterior que evite, por un lado, la recidiva local y, por otro, la enfermedad metastásica que se vá a producir en un alto porcentaje de los casos. Solamente se consultará a estos especialistas cuando el enfermo esté diseminado o con recidiva local y sea estéril todo esfuerzo de tratamiento posterior.

El concepto de terapia integrada es justamente lo contrario del ejemplo citado. Implica que la enfermedad tiene una orientación determinada y es multifacética en su naturaleza. Esta determinación debe ser estudiada en conjunto con la opinión de los diversos especialistas, quienes aporta



rán lo que corresponde a cada uno para el mejor tratamiento del enfermo.

Existe la creencia generalizada que el consultar o ver en conjunto un enfermo de cáncer significa, para quien lo presenta, un menoscabo en su reputación o una confesión de duda de sus conocimientos, o que, para los cirujanos, es tos enfermos van a ser operados por los cancerólogos y que ellos se quedarán sin actuar. Esto es efectivo en tanto que el cirujano no tenga los conceptos bien claros de como se debe operar un cáncer, pues de su habilidad dependerá la vida del enfermo y su posibilidad de curación.

Cuando se pretende emplear el tratamiento combinado, se debe hacer un análisis cuidadoso de grupos seleccionados de pacientes que muestren diferencias significativas en el control local y regional y en la sobrevida, cuando les haya sido aplicada alguna forma de terapia combinada.

Es importante tener el concepto de trabajo en equipo. Los pacientes deben ser estudiados por el grupo de oncólogo-cirujanos, radioterapeutas, quimioterapeutas y patólogos, para planificar el tratamiento adecuado. No se de be tomar una decisión unipersonal, siendo el ideal que fue ran vistos por el grupo de trabajo sin haber sido tratados previamente.

El éxito que se ha observado en la remisión y curación de algunas afecciones hematológicas con el empleo de la quimioterapia, ha llevado a la introducción de estos agentes en el tratamiento de una gran cantidad de casos, incluyendo aquellos primariamente tratados con radiaciones. Es importante tener en cuenta que, al emplear la quimioterapia como método agregado a la cirugía o radioterapia para el control de la enfermedad subclínica a distancia, esto debe ser planteado previamente de común acuerdo, pues de ello depende el tipo de cirugía que se va a emplear (sobre todo en



los casos en que la diseminación local es importante) o el tipo de radiación y los campos que se programarán, para poder ajustar a este planteamiento los citolíticos y dosis que se usarán.

Antes de la era de la quimioterapia, los éxitos del tratamiento dependían principalmente del diagnóstico precoz. Se ha observado que el 50 % de los cánceres que se ven por primera vez hoy en día son curables; pero, cuando a este porcentaje se desglosan los cánceres de la piel, el porcentaje baja a un 33 %.

En base a estos hechos, ha surgido un nuevo enfoque del tratamiento del cáncer. Ya no interesa sólo el control de aquel tumor que está localizado, sino que interesa también controlar y curar aquél que está generalizado, desarrollando nuevas técnicas antitumorales. Las drogas anticancerosas tienen la capacidad de controlar el cáncer metastásico. El futuro es, pues, el empleo de la cirugía o de la radioterapia como control local del cáncer y el empleo precoz de las drogas en el control de la enfermedad subclínica.

Aún cuando una tercera parte de los pacientes con cáncer se curan, el tratamiento presenta una serie de nuevos problemas para el enfermo, su familia y la sociedad. Los médicos tratantes se concentran en los problemas inmediatos del diagnóstico y tratamiento. Pocos son los que enfatizan la necesidad de fijar la atención en los problemas a largo plazo que sufren estos enfermos. Hasta la fecha, eran tratados por cirujanos-oncólogos o radioterapeutas; pero, con el advenimiento de la quimioterapia, ahora parte esencial del tratamiento, las cosas se complican por los problemas tardíos que se van presentando. Procuraremos hacer una síntesis de estos problemas.



## 5. COMPROMISO DEL ESTADO GENERAL

Al observar al paciente canceroso, varios hechos son llamativos: el enfermo presenta anorexia, caquexia y progresivo compromiso del estado general.

La anorexia es uno de los síntomas más comunes en cáncer. En la mayoría de los casos no existe una etiología conocida, aunque pueda deberse a trastornos psicológicos, a efectos de la cirugía, radiación o a la acción de las drogas empleadas en quimioterapia.

Se ha sugerido que las neoplasias pueden producir un factor humoral que actúa sobre los centros reguladores hipotalámicos para la regulación del hambre y de la saciedad. Este problema puede estar relacionado con disminución en la agudeza del sabor y olfatoria, o con perversión en el sabor y olor. A veces hay una aversión completa a alimentos específicos cuyo olor o apariencia producen náuseas o saciedad. Se dice que el cobre y el zinc juegan un papel importante en mantener normales las funciones sensoriales. Se ha observado que un aumento del umbral de reconocimiento de la glucosa está relacionado con síntomas de disminución del sabor. Por otro lado, una baja en el umbral de excreción de la urea produce rechazo de las carnes.

La caquexia de las neoplasias obedece a una serie de factores o trastornos metabólicos bien conocidos. Autores como Müller y Walkin han efectuado mediciones de los ácidos grasos libres del plasma como índice indirecto de movilización de las grasas almacenadas (lipólisis) para ser empleadas como combustible metabólico. En los enfermos cancerosos hay un aumento importante de estas grasas. Se ha observado que en aquellos enfermos con cánceres agresivos estas grasas están más elevadas.



Por otro lado, Markes y Bishop han demostrado que estos enfermos tienen una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético, existiendo un aumento de la resistencia a la insulina.

Los cancerosos avanzados mantienen un estado de metabolismo oxidativo en el que la utilización de la glucosa como combustible metabólico está disminuído. Estos hechos permiten plantear la posibilidad de que se produzcan estados de activa lipolisis con anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Se ha observado en estos enfermos un aumento del ciclo de Cori. Es decir, hay un aumento de la gluconeogénesis a nivel de sustratos como el piruvato y lactato, y de aminoácidos glucogénicos en el hígado y corteza renal.

Gold ha desarrollado una terapia en contra de la etiología de la caquexia basada en un estado activo de gluconeogénesis. Se considera que la célula cancerosa se caracteriza por un aumento de la capacidad y utilización de la glicolisis anaeróbica (Warburg). El producto final de la degradación de la glucosa, el lactato, es dejado en la sangre y tomado por el hígado o riñón donde se convierte en glucosa, la cual entra de nuevo en el ciclo tumoral. Este circuito entre el tumor y el hígado produce una pérdida importante de energía para los tejidos normales del cuerpo. La síntesis de una molécula de glucosa por cada molécula de lactato necesita 6 ATP. La ruptura anaeróbica de la glucosa por el tumor da sólo 2 ATP. El resultado es una pérdida neta de 4 ATP del resto del cuerpo, lo que se traduce con el tiempo en una pérdida de los tejidos normales (caquexia) mientras el tumor crece.

Estas anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos tienen influencia importante en la mantención de la masa muscular y del balance nitrogenado.



Se ha propuesto que con la activa lipólisis y la resistencia o deficiencia a la insulina puede resultar una relación recíproca entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. El aumento de los FFA y ketones como combustibles metabólicos inhiben la oxidación de la glucosa en el músculo e impiden la respuesta de este tejido a la insulina.

La insulina puede aumentar la captación de los aminoácidos dentro del músculo con la resultante de un aumento de la síntesis proteica. Inhibe también la liberación de los aminoácidos en el músculo. Los aminoácidos representan la forma metabólica más importante de absorción y transporte del nitrógeno dentro del cuerpo y desempeñan un papel esencial en el balance del N. Este balance es ligeramente negativo en los cancerosos. Depende en parte del aporte calórico y de la ingestión proteica del enfermo. Una alimentación suplementaria puede producir una corrección temporal del N hacia lo positivo; pero, a medida que esta alimentación se hace menos agresiva, el balance cae a negativo. Es evidente que, debido al balance negativo del N y al desgaste de los tejidos normales, el tumor continúa creciendo y retiene el N necesario para su posterior proliferación.

Si el proceso de caquexia persiste, el enfermo comienza a utilizar su propio tejido adiposo y su masa muscular como fuente de combustible metabólico con una eventual pérdida de la masa muscular del cuerpo, lo que se traduce en una pérdida de peso corporal. Waterhouse ha hecho notar que esta pérdida de peso sola no es índice del estado nutricional del enfermo. El desgaste de los tejidos del cuerpo puede ser mayor a lo que hace suponer la cantidad de kilogramos que el enfermo ha perdido. La explicación es que se retiene líquido durante el curso de una enfermedad neoplásica avanzada, aún cuando el edema clínico no sea aparente. Esto puede llevar a una estabilización del peso y hacer creer al médico que hay una regresión de la enfermedad.



## 6. COMPLICACIONES DE LA TERAPIA DEL CANCER QUE CONTRIBUYEN A UN BALANCE NUTRICIONAL NEGATIVO

### Complicaciones derivadas de la cirugía

Siendo la cirugía la primera modalidad en el tratamiento de la mayoría de las neoplasias, su acción mutiladora sobre los órganos importantes lleva al paciente a disminuir su capacidad de ingerir o absorber sales esenciales y nutritivas, lo que contribuye a producir un balance negativo nutricional.

La gastrectomía total o parcial con el consecuente sacrificio del antro, al extirpar la fuente natural del factor intrínseco previniendo la formación de la vitamina B 12, produce anemia megaloblástica. Puede producir, por lo tanto, el síndrome post-gastrectomía caracterizado por anemia, desnutrición y esteatorrea, debido a la inadecuada absorción de hierro, a los posibles sangramientos crónicos y a la mala absorción intestinal por el duodeno, sitio de mayor captación de hierro, el que está excluido.

La esteatorrea puede deberse a insuficiencia pancreática a causa de la atrofia secundaria por la pérdida de estímulos gástricos, o porque se ha producido un daño intraoperatorio de la irrigación arterial. Sin embargo el tránsito rápido de los alimentos a través del intestino delgado puede llevar a una malabsorción por reducción de la cantidad de jugos pancreáticos y bilis mezclados con los alimentos y del contacto limitado de éstos con la superficie de la mucosa que los absorbe.

El síndrome de "Dumping" inherente a muchas gastroyeyunostomías puede contribuir a la desnutrición al facilitar la malabsorción. El lleno rápido del yeyuno con líquidos o alimentos concentrados produce un flujo de líquido a lo largo de la



gradiente osmótica. El resultado es la rápida distensión y posible liberación de serotonina y kininas que producen una hipermotilidad, una disminución del tránsito y una diarrea.

La pancreatectomía o el reemplazo del páncreas por cáncer puede producir una pérdida de las enzimas digestivas y diabetes.

La resección de más del 70 % del intestino delgado puede originar el síndrome del intestino delgado. La pérdida de esta superficie de absorción, particularmente del íleon terminal, produce diarrea profusa y un síndrome de mala absorción, especialmente por los azúcares, proteínas y grasas. Un aumento de la motilidad del intestino disminuye el tiempo para la digestión y la superficie de contacto de los elementos nutritivos en el resto del segmento del intestino.

La secreción gástrica (hipersecreción), que está siempre presente, puede traducirse en una ulceración gástrica duodenal y en una diarrea acuosa similar al síndrome de Zollinger-Ellison. La resección del íleon terminal, no sólo bloquea la absorción de B 12, sino que extirpa el sitio de absorción de las sales biliares con la consecuente pérdida de las sustancias diluyentes de las grasas en las heces.

En los cánceres de la vejiga es necesario liberar los uréteres para mantener una adecuada función renal. Se emplea un trozo de intestino como conducto, los uréteres se pueden insertar o anastomosar en el tubo digestivo. La ureterosigmoidoscopia puede estar asociada con un síndrome de acidosis hiperclorémica y pérdida de potasio. La ureteroyeyunostomía, por otro lado, puede producir hiponatremia, hipocloremia, hipovolemia, hipoosmolaridad extracelular y azotemia. Las manifestaciones clínicas son anorexia, náusea, vómitos y trastornos del sistema nervioso central y periférico.



## Complicaciones de la Radioterapia

### Manifestaciones precoces.

La irradiación del tubo digestivo se acompaña de un complejo sintomático caracterizado por anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas que contribuyen a comprometer el estado nutricional del enfermo aparecen entre las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento. Desaparecen totalmente a las 6 semanas de completado éste. Un síndrome de malabsorción transitorio puede ser producido como resultado de un daño difuso y uniforme del epitelio superficial.

Por medio de biopsias del estómago y del intestino delgado realizadas inmediatamente después de la irradiación, se han observado cambios histológicos. Estos se recuperan en el transcurso de las 2 semanas que siguen al final del tratamiento.

La radiación de la cabeza y el cuello puede producir la pérdida de la sensación del sabor o "ceguera bucal", lo que puede traducirse en una alteración psicológica y nutricional profunda. Si las glándulas salivales están incluidas en la irradiación, puede producirse la pérdida de la secreción salival con ulceración de la boca, caries dentales, etc. La esofagitis aguda puede ser un resultado de la reducción de la ingestión oral con sensación grave de quemaduras.

### Manifestaciones tardías.

Son importantes por la extensión e irreversibilidad del daño y al final conducen a la malnutrición del paciente. Esta toxicidad crónica puede manifestarse clínicamente junto con intervalos libres de síntomas que varían



de varios meses a años del post-operatorio. Estas manifestaciones clínicas son dolores abdominales, náuseas, vómitos, períodos alternantes de constipación y diarrea.

Desde el punto de vista histológico, estos cambios no sólo no están circunscritos a la mucosa y submucosa sino que a la serosa y estructuras extra intestinales. Esto incluye inflamación, ulceración, endoarteritis y linfangioectasia la que luego progresa en forma rápida a la fibrosis con formación de estenosis y fístulas. La estenosis del esófago puede inhibir el pasaje del alimento, mientras que la irradiación del estómago puede producir fibrosis con la consecuente falla en su distensión. Sin embargo, son más importantes los cambios que se producen a nivel del intestino delgado. Clínicamente puede producirse un síndrome de malabsorción con diarrea, pérdida de peso, obstrucción intestinal, esteatorrea y anemia megaloblástica. El daño severo del intestino delgado puede llevar a una disminución de la ingestión de la Vitamina B12, con la consecuente degeneración subaguda de la médula espinal y la pérdida de la absorción de las sales biliares que llevan a la esteatorrea.

### Complicaciones de la quimioterapia

Muchas de las drogas anticancerosas administradas en dosis terapéuticas útiles pueden producir anorexia, náuseas y vómitos dentro de las primeras 12 a 24 horas después de su administración. Ciclos de curas repetidas con estas drogas producen importante compromiso del estado general. Se observa especialmente cuando el enfermo presenta un estado nutritivo alterado, como consecuencia de la enfermedad o de un tratamiento previo.

Otros efectos tóxicos que se observan son la mucositis, que produce sobre el enfermo una franca disminución del apetito y de la capacidad para comer. Estos síntomas pue



den ser producidos por el Methotrexato, 5-Fluoruracilo, y derivados de los alcaloides de la vinca rosea. Las manifestaciones clínicas de la mucositis se producen entre los 7 y 14 días después de que el agente provocador haya sido administrado. El síntoma precoz consiste en sequedad de la boca que se evidencia después de la ingestión de sustancias ácidas o jugos cítricos. La pérdida progresiva de epitelio puede llevar a la ulceración de la mucosa bucal. Este grado avanzado de toxicidad bucal se encuentra en asociación con depresión medular grave, lo que puede producir una infección secundaria bucal. Aunque la mucositis bucal es frecuente, puede presentarse también a nivel de la mucosa vaginal y rectal. El tratamiento es sintomático. Los enfermos tienen problemas para comer y muchas de estas drogas pueden producir diarrea. Entre ellas el 5-FU.

La Vincristina administrada en dosis altas, o a pacientes de edad, puede producir un íleo paralítico secundario a una neuropatía del sistema nervioso autónomo. Este estado desaparece en el curso de 2 semanas. Los enfermos deben ser tratados con laxantes en forma preventiva.

Los corticoides son incluidos frecuentemente en los programas de quimioterapia en pacientes con cánceres diseminados. También se emplean en el tratamiento de complicaciones como la hipercalcemia y las metástasis cerebrales. Estas sustancias pueden producir cambios metabólicos que afectan la nutrición del paciente. Las dosis altas por períodos cortos pueden producir estados diabéticos, pero también producen alteraciones serias en el metabolismo proteico. Los tratamientos prolongados pueden producir catabolismos proteicos, balance del nitrógeno negativo, pérdida de la masa muscular, depósitos de grasa anormal que se caracterizan por el llamado cuello de búfalo y lipomatosis mediastínica. Las alteraciones más importantes que se producen con estas curas cortas de corticoides se manifiestan sobre el tu



bo digestivo. Hay un aumento de la pepsina gástrica y de la producción del ácido clorhídrico, lo que puede traducirse en un incremento del riesgo de ulceraciones pépticas, dolor abdominal y síntomas de gastritis. Es necesaria la administración de antiácidos para disminuir estos riesgos.

Se ha demostrado que estas sustancias producen una depresión de la síntesis del DNA intestinal, con una recuperación por sobre lo normal entre 24 y 36 horas después. Aunque no se ha demostrado en seres humanos que algunas de estas drogas intervengan en la producción del síndrome de mala absorción. Esta es reversible con la supresión de la droga.

Las sustancias anticancerosas que tienen una estrecha relación con la producción de toxicidad hepática son el Methotrexate y la 6 Mercaptopurina. Estas sustancias pueden producir en el hígado fibrosis y cirrosis. No hay una relación entre la cantidad administrada por boca y la producción de estos cambios histológicos. Las Transaminasas pueden estar transitoriamente alteradas en el curso de este tratamiento, pero la relación potencial en este hallazgo y la presencia de fibrosis no ha sido establecida. Cuando se administran estas drogas se recomienda a los enfermos privarse de alcohol. En general el tiempo que media entre el lapso transcurrido desde la iniciación del tratamiento y el comienzo de los síntomas que indican daño hepático es corto. A menudo es de 1 a 2 meses, aunque a veces puede ser tan precoz que ocurre en la semana y tan tardío que aparece a los 8 años. La toxicidad hepática se manifiesta por elevación de la transaminasa sérica acompañada de un aumento de las fosfatasas alcalinas y de la bilirrubinemia. En cerca del 50 % de los casos, la función hepática se recupera totalmente en forma espontánea después de la supresión del tratamiento, pero la toxicidad puede reaparecer cuando éste se reinicia.



No todos los pacientes sufren de estas alteraciones. En un estudio de Dahl y cols., el 19 % de los pacientes tratados con Methotrexato por psoriasis desarrollaron cirrosis y el 29 %, fibrosis hepática.

## 7. TUMORES SECRETORES DE HORMONAS

Pearse ha descrito un grupo de células originadas en la cresta neural que se caracterizan por su contenido rico en aminas aromáticas altamente activas biológicamente y por la capacidad de decarboxilar la molécula precursora de la amina activa, lo que se ha dado en llamar las APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Estas células pueden ser identificadas por sus propiedades histológicas y características de ultraestructura de sus gránulos secretorios.

Los cánceres originados en estos elementos neuroectodémicos tienen la capacidad de secretar una amplia gama de hormonas extraglandulares.

Aquellos tumores, como carcinomas medulares de la tiroides, carcinoma de células en avena del pulmón, timoma epitelial maligno, cánceres de los islotes pancreáticos y carcinoides tienen esta capacidad secretora. Como resultado de esta secreción ectópica de hormonas estos cánceres pueden producir alteraciones significativas en el metabolismo y nutrición del paciente. Por ejemplo la secreción ectópica de ACTH producida por el cáncer de células en avena de pulmón, timoma o tumores de los islotes pancreáticos pueden producir graves alcalosis hipokalémicas, hiperglicemia y agotamiento como manifestaciones directas de la excesiva producción de corticoides. Los tumores de las células beta del páncreas (insulinomas) pueden producir una grave hipoglicemia como resultado de la secreción autónoma de insulina. Aproximadamente, cerca del 90 % de estos



tumores son benignos y pueden ser extirpados por la cirugía.

Varias formas de tumores de las células no beta del páncreas pueden producir estados de alteración nutritivos graves. El síndrome de Zollinger-Ellison caracterizado por secreción gástrica ácida excesiva, úlcera péptica recurrente y diarrea se produce por la secreción de gastrina de las células no beta tumorales. 60 % de estos tumores han sido clasificados como malignos. La diarrea que se produce en estos casos se debe a la inactivación de la lipasa pancreática a causa de una irritación de la mucosa intestinal debida a la acción directa del ácido clorhídrico no neutralizado. La paliación definitiva se obtiene por la extirpación de la parte terminal del órgano secretor de gastrina. Sin embargo la gastrectomía misma puede traer consecuencias en el estado nutritivo del paciente.

Los tumores de las células no beta de los islotes pancreáticos pueden producir cólera pancreático, síndrome caracterizado por diarrea acuosa, hipoclorhidria, hipokalemia y deshidratación. Los enfermos con estos trastornos presentan grandes problemas en el manejo metabólico y nutritivo como consecuencia de la efusión diarreica de 3 a 10 litros cada día, y de la hipercloremia y acidosis hipokalémica consecuente.

Aún cuando se cree que pueda ser la secretina la hormona responsable de este síndrome, que produce péptidos intestinales vasoactivos y polipéptidos inhibidores gástricos, esto no ha sido comprobado fehacientemente. Parece que esta hormona no identificada produce una parálisis de la capacidad secretoria y de absorción del intestino delgado similar a la producida por la toxina colérica. No hay otro tratamiento paliativo sino la mantención del equilibrio hidrosalino y la extirpación del tumor correspondiente.



El síndrome del carcinoide que se produce como consecuencia de metástasis hepáticas derivadas del cáncer del colon ascendente, puede producir diarreas, enrojecimiento del cuerpo, broncoespasmo, en unión con trastornos pulmonares y valvulares. La diarrea es debida a la serotonina, la que produce un cortocircuito en el sistema de la monoamino-oxidasa hepática que la inactiva. El tumor produce además una reacción desmoplástica local, lo que causa obstrucción e infarto en el intestino. La diarrea de este cuadro puede ser tratada con anti-serotoninas. La extirpación del tumor primitivo puede eliminar el cuadro.

El cáncer medular de la tiroides puede producir una variedad de hormonas incluyendo la calcitonina, ACTH, prostaglandinas en unión con hiperparatiroidismo y el feo cromocitoma. La diarrea grave de tipo acuosa es uno de los síntomas que se derivan de la producción exagerada de prostaglandinas o serotoninas. Ultimamente se ha demostrado que la Adriamicina produce una regresión objetiva de esta enfermedad.

## 8. INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON CANCER

La infección es causa de muerte en el 60 % de los pacientes con leucemia, 65 % de los pacientes con linfomas y 40 % de los pacientes con tumores sólidos. Aunque con la quimioterapia se ha mejorado la sobrevivencia de los enfermos con cánceres hematológicos y sólidos, este tratamiento ha repercutido posteriormente en el compromiso de las defensas del organismo.

El cáncer por sí mismo, la terapia realizada y diversos otros factores no específicos pueden alterar las defensas del huésped.



### Barreras mecánicas

La piel y las mucosas son las primeras barreras ante los agentes bacterianos y hongos y a menudo están rotas en el cáncer. Las lesiones de la mucosa gastrointestinal secundarias a la enfermedad y su terapia, se encuentran sobre el 25 % de los enfermos con leucemia. Las barreras anatómicas pueden estar rotas por invasión local del tumor, especialmente en tumores sólidos y linfomas, facilitando la infección local bacteriana y su consecuente entrada en el torrente sanguíneo. La cirugía de estos tumores puede agravar el defecto y posteriormente aumentar el riesgo de infección. Maniobras yatrogénicas agregadas, como ser intubaciones de tráqueas o vejiga predisponen aún más a este riesgo. Es importante tomar en cuenta la hiperalimentación, en cuyo curso se produce bacteremia en el 4 % de los enfermos e infección a hongos en el 8 %.

Las úlceras de decúbito también son fuente de infección.

### Defensas fagocíticas

Los neutrófilos polimorfonucleares ingieren y matan a gran variedad de microorganismos y son las defensas celulares más importantes contra la infección bacteriana y la *Cándida Albicans*. A medida que los neutrófilos disminuyen el riesgo de infección aumenta. Cuando los neutrófilos disminuyen a 500 por mm<sup>3</sup>., el 35 % de los días de hospitalización se emplea en combatir la infección, y cuando ellos caen por debajo de 100 por mm<sup>3</sup>., el porcentaje de los días sube a 58 %. En la leucemia mieloblástica se produce una grave neutropenia y la consecuente infección. Los cánceres diseminados pueden producir neutropenia por reemplazo de la médula ósea por tumor. También se observa neutropenia grave por radioterapia y quimioterapia, complicando el estado de estos enfermos.



La función neutrofílica intrínseca es difícil de evaluar en los pacientes con cáncer por la coexistencia de quimioterapia, neutropenia y la dificultad de separar los granulocitos malignos de los maduros. Los enfermos con leucemia aguda o enfermedad de Hodgkin grave pueden disminuir la actividad candidicida de los granulocitos. La radiación, los esteroides y otros quimioterápicos se han demostrado perjudiciales para las actividades bactericidas y candidicidas de los neutrófilos maduros. Los corticoides, por otro lado, impiden o perjudican la migración de los leucocitos al sitio de la infección. La hiperalimentación puede producir hipofosfatemia y con esto restringir la movilidad de los neutrófilos y la actividad bactericida al reducir la capacidad de energía obtenida del metabolismo del fosfato por el neutrófilo.

### Inmunidad celular

La función de los linfocitos y macrófagos está dirigida a estimular a los macrófagos para que la destrucción de los microorganismos sea más efectiva. El sistema linfocito - macrófago es importante en la defensa contra las infecciones producidas por el virus de protozoos, bacterias intracelulares (salmonella, TBC) y muchos de los hongos. La correlación entre la hipersensibilidad cutánea con el test in vitro del linfocito T no es completa. Esto ocurre por ejemplo en las leucemias linfocíticas crónicas o mieloma múltiple. In vitro, la disfunción del linfocito está presente, pero la hipersensibilidad cutánea no existe. En otros enfermos de cáncer, la correlación de la anergia cutánea con la disfunción del linfocito in vitro es buena.

Los enfermos con enfermedad de Hodgkin pueden mostrar una profunda alteración en la inmunidad celular. Los estadios I, no muestran anergia, pero sobre el 87 %



de los enfermos con estadios II, III y IV pueden tener anergia. Entre el 12 y el 62 % de los linfomas no Hodgkin y el 0 al 38 % de los cánceres diseminados pueden mostrar anergia cutánea. Se ha encontrado en pacientes con cánceres sólidos factores séricos que suprimen la función linfocítica in vitro.

Los corticoides tienen un defecto significativo en la inmunidad celular impidiendo o disminuyendo la reac - ción cutánea retardada de hipersensibilidad y la correspon - diente respuesta del linfocito in vitro.

Los corticoides también afectan en forma adversa la función bactericida y candidicida de los monocitos. Por otro lado, los corticoides pueden producir una diseminación cancerosa por inhibición de la capacidad adhesiva de las células.

El estado de desnutrición, la edad avanzada, la cirugía, etc., también intervienen impidiendo una buena función del linfocito in vitro.

### Inmunidad Humoral

Este sistema defiende primariamente contra la infección bactericida por la acción directa del suero, que tiene actividad bactericida o por fagocitosis y la subsecuen - te destrucción. Es también importante en la prevención de la reinfección viral.

Aunque no están directamente relacionadas la hipogamaglobulinemia y una respuesta de anticuerpos disminuída al estímulo antigénico, se presentan en forma paralela en enfermos de cáncer. Esto se observa principalmente en enfermos con leucemia linfática crónica o mieloma múltiple , pero también se observa en la enfermedad de Hodgkin y otros



linfomas. Generalmente a mayor diseminación de la enfermedad mayor es el daño.

En un enfermo de cáncer pueden existir múltiples causas que vulneran las defensas del huésped. Pero ¿ por qué fallecen estos enfermos ?.

Parecería esta una pregunta superflua, dadas las circunstancias que los han postrado en cama.

Sin embargo, no todos los enfermos fallecen exclusivamente debido al cáncer. Ya dijimos que la infección representa una causa muy importante de muerte. En una revisión efectuada en el M.D. Anderson Hospital de 816 historias de enfermos cancerosos fallecidos, se encontraron las siguientes causas de muerte:

El 47 % falleció por infecciones diversas. Estas fueron septicemia, infecciones viscerales: peritonitis, pielonefritis, meningitis. El 25 % falleció por falla de algún órgano vital: insuficiencia respiratoria, cardíaca, renal, del SNC y coma hepático. El 11% falleció por infartos del miocardio. El 7 % por hemorragia, la que fué digestiva en los cánceres gástricos y de colon, y cerebral en los melanomas. Sólo el 10 % de los pacientes falleció por carcinomatosis, no encontrándose otra patología agregada a la que pudiera atribuirse la muerte.

Se observa, por lo tanto, que la gran causa de muerte es la infección. Lo que está de acuerdo con lo expresado anteriormente sobre la falla inmunológica que presentan estos enfermos y los trastornos producidos en el equilibrio hidrosalino y hormonal que favorecen en alguna medida el que se originen y propaguen las infecciones.



## 9. EL ENFERMO CANCEROSO

Otro aspecto importante a considerar es aquel que se refiere a los trastornos producidos en el plano psicológico. Estos pacientes sufren de lo que se podría llamar "Síndrome de Lázaro", el cual consiste en la sensación psicológica de haber pasado por la muerte y luego resucitar. Este estado trae consigo una serie de miedos derivados de la alta mortalidad, por una parte, y por otra, de la curación que significa en muchos casos una vida de calidad inferior, con limitaciones y cambios en la actividad y apariencia física, en la integridad del cuerpo y de sus funciones, consecuencias fisiológicas, psicológicas, deudas, menores ingresos, etc., que hacen que deban ser readaptados psicológicamente.

Este tema fue desarrollado en otra publicación. Aquí sólo queremos enfatizar que no puede excluirse la psicoterapia del contexto total del tratamiento del enfermo canceroso. La mayoría de las veces serán los cirujanos oncológicos los que iniciarán esta psicoterapia, pero ella debe ser continuada por el psiquiatra especializado quien, en último término, tratará psicológicamente a estos enfermos. De ahí que la concepción de terapia integrada expuesta anteriormente se vea reforzada por otro especialista para la mejor atención de los pacientes.

Mucho se puede hacer en la prevención y control de la enfermedad y en la mejoría de la calidad de sobrevida de estos enfermos con un mayor conocimiento de los complejos problemas que se van presentando en el curso de la evolución. En la Universidad, el énfasis se pone en el diagnóstico precoz y en el tratamiento; pero, es igualmente necesario conocer y enseñar todas las etapas por las que atraviesa el proceso de atención del paciente canceroso, desde su diagnóstico precoz o tardío hasta su muerte.



Desde la primera consulta, con las peculiaridades típicas de su personalidad, hasta el derrumbe psicológico pre-mor<sup>tem</sup> de un ser humano que tiene el cuerpo y el alma enfer<sup>mos</sup>, y que sufre ante lo irremediable e inevitable de esa dolorosa enfermedad que lo conduce a la muerte.

Cuando el médico ya no puede hacer nada y comprende que todos sus conocimientos son impotentes para de<sup>ten</sup>er esa destrucción orgánica que va llegando a su fin, todavía el hombre puede hacer "algo" y ese "algo" no se aprende en ninguna Universidad. Es el afecto y la compa<sup>si</sup>ón profundos que brotan espontáneos ante el hermano caí<sup>do</sup> y que reconfortan al moribundo en su trance amargo. Es ayudar a un ser humano a realizarse como tal dentro del do<sup>lor</sup> que experimenta en el momento más trascendental de su existencia. El apoyo espiritual, respetando sus creencias, será la razón de este contacto entre el paciente moribundo y su médico.

El ayudar a bien morir al paciente canceroso es una de las etapas más difíciles de realizar. Pero por su trascendencia quizás la más importante.



## B I B L I O G R A F I A

=====

1. ARRAZTOA J.: Resultados del tratamiento del cáncer ma  
mario con Thiotepa después del agotamiento de la tera  
pia hormonal.  
Arch. Soc. Cir. Chile 14 : 467, 1962.
2. ARRAZTOA J., RODRIGUEZ J., VARGAS L.: Tumoral dissemi  
nation in cancerous patients treated with ACTH, gluco  
corticoid and oxidated nitrogen mustard.  
Cancer 16 : 1562, 1963.
3. ARRAZTOA J., VELEZ L.: Tratamiento del cáncer avanza  
do de mama.  
Arch. Soc. Cir. Chile 25 : 85-92, 1973.
4. ARRAZTOA J., GARCIA C., CRUZ F., QUIROGA M.: Cáncer  
de mama avanzado. Experiencia de 15 años.  
Rev. Med. Valparaíso
5. ARRAZTOA J., LUCCHINI A., ECHEVERRIA C.J.: Tratamien  
to hormono y quimioterápico del cáncer avanzado de ma  
ma.  
Presentado a Congreso Latinoamericano de Cáncer, Cara  
cas, Septiembre 1971 (en prensa Revista del Congreso).
6. ARRAZTOA J.: Algunos aspectos psicológicos en la tera  
pia del enfermo canceroso.  
Rev. Med. Chile 103 : 494, 1975.



7. BONADONNA G., BRUSAMOLINO E., PINUCIA A.R., BRUGNATELLI L.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer.  
The New Engl. J. Med. 294 : 405-409, 1976.
8. BATEMAN J.C.: Chemotherapy of solid tumors with tri-ethylene-thiophosphoramidate.  
The New Engl. J. Med. 252 : 879, 1975.
9. BATEMAN J.C. and CARLTON H.N.: The role of chemotherapy in the treatment of breast cancer.  
Surgery 47 : 895-907, 1960.
10. BASERGA R.: The cell cycle and cancer.  
Ed. Marcel Dekker, Inc. p 481, 1971.
11. CUTLER S.J., ASIRE A.J., TAYLOR S.G.: Classifications of patients with disseminated cancer of the breast.  
Cancer 24 : 861-869, 1969.
12. Cooperative breast cancer group. Testosterona propionate therapy in breast cancer.  
JAMA 188 : 1069-1072, 1964.
13. Council on drugs, subcommittee on breast and genital cancer, Committee on Research, AMA.  
Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma. Retrospective study of 944 patients.  
JAMA 172 : 1271-1283, 1960.
14. COPELAND N.M.: The challenge of the biologic aspects of cancer of the breast.  
The Am. Surg. 29 : 304-316, 1963.



15. CARBONE P.P.: Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer.  
Cancer 36 : 633-637, 1975.
16. CARTER S.K.: The chemical therapy of breast cancer.  
Semin. Oncol. 1 : 131-143, 1974.
17. COOPER R.: Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer.  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 10 : 15, 1969.
18. CACERES E.: An evaluation of extended radical mastectomy in the treatment of breast cancer.  
Breast Cancer Early and Late, p. 125-134, 1970.  
Proc. Am. Clin. Conf. on Cancer. The Univ. Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Inst., Houston, published by Year Book Md. Pub. Inc.
19. COHN J, Jr., BLACK H.N., FISHER B.: Complications and toxic manifestations of surgical adjuvant chemotherapy for breast cancer.  
Surg. Gynecol. Obst. 127 : 1201-1209, 1968.
20. DAO T.L.: Ablation therapy for hormone dependant tumors.  
Ann. Rev. Med. 23 : 1-18, 1972.
21. DONEGAN W.: Endocrine ablation, hormone therapy and chemotherapy major problem.  
Clin. Surg. 5 : 201-244, 1967.
22. DREMINKO B., BROWN B.W., GOTTIEB J.A.: The response of synchronized human lymphoma cells to bleomycin and 1, 3 bis (2 chloroethyl)-1 nitrosourea.  
Cancer Research 32 : 1206-1208, 1972.



23. EMERSON W.J., KENNEDY J.B., GRAHAM J.N. et al : Pathology of primary and recurrent carcinoma of human breast after administration of steroid hormones.  
Cancer 10 : 1055-1057, 1957.
24. FRACCHIA A.A. : Indications for castration and adrenalectomy for advanced breast cancer.  
Cancer 28 : 1699-1701, 1971.
25. FRACCHIA A.A., RANDALL H.J., FARROW J.H. : The results of adrenalectomy in advanced breast cancer in 500 consecutive patients.  
Surg. Gynecol. Obstet. 125 : 747, 1967.
26. FRACCHIA A.A., FARROW J.H., MILLER T.R. et al : Hypophisectomy as compared to adrenalectomy for advanced breast cancer.  
Surg. Gynecol. Obstet. 133 : 241, 1971.
27. FRINDEL E., TUBIANA M. : Radiobiology and the cell cycle. The cell cycle and cancer.  
Vol. 1, pp 391-447. R. Baserga Ed., New York, N.Y. Marcel Dekker, Inc. 1971.
28. FISHER B. : Surgical adjuvant therapy for breast cancer.  
Cancer 30 : 1556-1564, 1972.
29. FISHER B., REVDIN R.G., AUSMAN R.K. et al : Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast. Results of a decade of cooperative investigation.  
Ann. Surg. 168 : 337, 1968.
30. FISHER B., MOORE G.E., REVDIN R.G. et al : Surgical adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. Breast Cancer Early and Late, pp. 135-153. Proc. Am. Clin. Conf. on Cancer. The Univ. Texas M.D. Anderson Hospital, 1970.



31. GEENSPAN E. : Response of advanced breast cancer to the combination of the antimetabolic methotrexate and the alkylating agent thiotepa.  
J. Mt. Sinai Hosp., N.Y. 30 : 246-267, 1963.
32. HURLEY J., ELLISON E.H., RIESCH J. et al : Chemotherapy of solid carcinoma.  
JAMA 174 : 1696-1701, 1960.
33. HUMPHREY R.M., BARRANO S.C. : Cellular pharmacology. Pharmacological basis of cancer chemotherapy.  
Ed. Williams and Wilkins, pp 85, 1974.
34. HOWARD A., PELC S.R. : Synthesis of deoxyribonucleic in normal and irradiated cells and its relations to chromosome brakage.  
Heredity 6 : 261-273, 1953.
35. HOFFMAN J., POLT J. : The effects of antitumor drugs on the cell cycle. Drugs and the cell cycle.  
Ed. New York Academic Press, 1973.
36. KELLEY R.M. : Hormones and chemotherapy in breast cancer.  
Cancer 28 : 1686-1691, 1971.
37. KENNEDY B.J. : Hormonal therapy for advanced breast cancer.  
Cancer 18 : 1550-1557, 1965.
38. KENNEDY B.J., FORTUNY I.E. : Therapeutic castration in the treatment of advanced breast cancer.  
Cancer 17 : 1197-1202, 1964.
39. KENNEDY B.J., MIELKE P.W., FORTUNY I.E.: Therapeutic castration versus prophylactic castration in breast cancer.  
Surg. Gynecol. Obstet. 118 : 524-540, 1964.



40. KENNEDY B.J. : Hormonal therapy in inoperable breast cancer.  
Cancer 24 : 1345-1349, 1969.
41. KENNEDY B.J., FRENCH L. : Hypophisectomy in advanced breast cancer.  
Am. J. Surg. 110 : 411-415, 1965.
42. LEMON H.M. : Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogen receptor proteins in breast cancer.  
Cancer 25 : 423, 1970.
43. MC GUIRE W.L. : Current status of estrogen receptors in human breast cancer.  
Cancer 36 : 638-644, 1975.
44. MC GUIRE W.L. : Estrogen receptors in human breast cancer.  
J. Clin. Invest. 52 : 73-77, 1973.
45. MAC DONALD J. : Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma.  
Surg. Gynecol. Obstet. 115 : 215, 1962.
46. MOORE G., BROSS J.D. et al : Effects of 5-fluoruracil in 389 patients with cancer.  
Cancer Chemother. Rep. 52 : 641-653, 1968.
47. MRAZEK R.G., MC DONALD G.O. : Surgery and adjuvant chemotherapy in treatment for breast carcinoma.  
Abst. 10th Int. Cancer Congr., Houston, Texas USA, pp. 501, 1970.
48. NATHANSON J. : Clinical investigative experience with steroid hormones in breast cancer.  
Cancer 5 : 754, 1952.
49. NISSEN-MEYER R., KJELLGREN K., MASSON B. : Preliminary report from the Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Group.  
Cancer Chemother. Rep., Part I, 55 : 561, 1971.



50. PEARSON O.H., RAY B.S. : Hypophisectomy in the treatment of metastatic mammary cancer.  
Am. J. Surg. 99 : 544-552, 1960.
51. PUCK T.T., MARCUS P.L. : Action of x-rays on mammalian cells.  
J. of Experim. Med. 103 : 653-666, 1956.
52. RAY B. : Hypophisectomy as palliative treatment.  
JAMA 119 : 112-113, 1967.
53. SAVLOV E.R., WITTLIFF J.L., HILF R. et al. : Correlations between certain biochemical properties of breast cancer and response to therapy. A preliminary report.  
Cancer 33 : 303-309, 1974.
54. SCOTT P.B., ZELKOVITZ L., TUCKER W.G. : Combination chemo-hormonal therapy for disseminated breast carcinoma.  
Cancer Chemother. Rep. 57 : 106, 1973.
55. TORNEY D.C. : Combined chemotherapy and surgery in breast cancer : a review.  
Cancer 36 : 881-892, 1975.
56. TERASIMA T., TOLMACH L.J. : Changes in x-ray sensitivity of Hela cells during the division cycle.  
Nature 190 : 1210-1211, 1961.
57. VARGAS L., LUCCHINI A., ARRAZTOA J. : Regresión de metástasis del cáncer mamario producido por Hexes-trol.  
Rev. Med. Chile 90 : 422-425, 1962.

58. VAUGHAN C.B., BAKER L.H. et al : Combination versus sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer.  
Cancer Chemother. Rep. 57 : 111, 1973.
59. WALKER I.G., HELLEINER C.W. : The sensitivity of cultured mammalian cells in different stages of the division cycle to nitrogen and sulphur mustards.  
Cancer Res. 23 : 734-738, 1963.
60. WHITE E.C. : Selection of treatment of patients with potentially curable cancer of the breast.  
Breast Cancer. Early and Late, pp. 155-159, 1970.  
Proc. Ann. Clin. Conf. on Cancer. The Univ. Texas M. D. Anderson Hospital, published by Year Book Med. Publ. Inc.
61. ZIMMERMAN A.M., PADILLA G.M., CAMERON J.L. : Drugs and the cell cycle.  
Ed. New York Academic Press, pp. 331, 1973.